

儿童血清降钙素原参考区间的调查

吴 薇¹, 曹子文², 文江平^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院检验科, 北京 100730; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100069)

摘要:目的 调查 14 岁及以下儿童血清降钙素原(PCT)生物参考区间。方法 采用 BECKMAN-COULTER 的 UniCel DxI800 免疫分析系统(微粒子酶促化学发光法)检测 400 例符合入选标准的儿童参考个体(以眼科及耳鼻咽喉头颈外科患者为主)血清降钙素原水平,按美国临床和实验室标准化协会(CLSI)、国际临床化学和实验室医学联盟(IFCC)推荐的方法和程序对不同性别和年龄段患者进行比较分析。根据分布特征选取适当方法计算生物参考区间。另选取 80 例符合纳入标准的儿童进行参考区间验证。结果 儿童 PCT 检测结果呈偏态分布,在不同年龄和性别间比较差异无统计学意义($P>0.05$),生物参考区间以 95%分位数为上限确定的为 ≤ 0.46 ng/mL,大于健康成人 PCT 参考区间($PCT \leq 0.05$ ng/mL)。80 例参考个体都通过了参考区间验证。结论 儿童 PCT 水平明显高于成人,目前临床上常用的成人参考区间不能用来诊断儿童是否存在细菌感染,每个实验室应根据自己的检测系统和患者人群建立适当的参考区间。

关键词:降钙素原; 儿童; 参考区间; 细菌感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.006

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2019)24-2966-05

文献标识码:A

Investigation of the reference interval of serum procalcitonin among children

WU Wei¹, CAO Ziwen², WEN Jiangping^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To investigate the biological reference interval of serum procalcitonin among children aged 14 years and younger. **Methods** The serum procalcitonin levels were measured by BECKMAN-COULTER UniCel DxI800 immunoassay system (microparticle enzymatic chemiluminescence method) among 400 children patients (mainly from ophthalmology and otolaryngologic department). Gender and age groups were compared according to the methods and procedures recommended by CLSI and IFCC. According to the distribution characteristics, appropriate methods were selected to calculate the reference interval, and the reference interval was validated among another 80 child patients who met the inclusion criteria. **Results** The results of serum procalcitonin among people aged 14 years and younger showed skewed distribution, with no significant difference between different age and gender groups ($P>0.05$), and the biological reference interval determined with 95% quantile as the upper limit was ≤ 0.46 ng/mL, which was higher than the reference interval of healthy adults (0.05 ng/mL). All 80 reference individuals passed the validation of reference interval. **Conclusion** The level of serum procalcitonin among children is significantly higher than that in adults. Reference intervals commonly used in adult cannot be used to diagnose whether children have bacterial infections. Each laboratory should establish appropriate reference intervals according to its own detection system and patient population.

Key words: procalcitonin; children; reference interval; bacterial infection

降钙素原(PCT)在正常生理情况下由甲状腺旁C细胞产生,是无激素活性的降钙素前肽物质,可经特异性肽链内切酶裂解生成降钙素^[1-2]。在健康成年个体中 PCT 水平非常低(<0.1 ng/mL),但在细菌感染时循环系统中的 PCT 水平会快速升高^[3],已被广

泛应用于细菌感染性脓毒症的诊疗^[4-6]。PCT 检测方法中化学发光法灵敏度高,最低可检出 $0.02 \mu\text{g/L}$ 的 PCT^[7],是检测 PCT 的最佳方法^[8]。临床上普遍认为成年人 PCT 的参考区间为 $PCT < 0.05$ ng/mL。但参考区间存在变异,所以实验室有必要为不同年

作者简介:吴薇,女,主治医师,主要从事病原生物学及院内感染的研究。△ 通信作者, E-mail: wenjiangping1224@126.com。

本文引用格式:吴薇,曹子文,文江平. 儿童血清降钙素原参考区间的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 2966-2969.

龄、性别的人群建立 PCT 的参考区间。儿童与成年人相比,更易发生感染性疾病。报道显示出儿童 PCT 参考区间可能会高于成年人^[9-11]。

本研究参考国际标准化委员会(ISO)15189 相关准则,按照实验室医学联盟(IFCC)规定的参考个体标准^[12],采用回顾性采样法^[13],初步探讨用微粒子酶促化学发光法测定 PCT,调查适用于儿童(≤ 14 岁)及本实验室检测系统的 PCT 生物参考区间,旨在合理利用 PCT 检测结果诊断儿童是否发生细菌感染,指导抗菌药物使用,为相关疾病诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2019 年 2 月在首都医科大学附属北京同仁医院进行术前检查的儿童,年龄为出生后 3 d 至 14 岁。就诊原因仅限于眼科疾病如高度近视、白内障、青光眼、视网膜脱落、角膜移植、斜视、屈光不正,及耳鼻喉科疾病如腺样体肥大、唇裂、先天性耳前瘻、先天性耳聋。入选标准:营养良好,无发热、贫血、黄疸及药物使用或慢性病史。年龄为出生后 3 d 至 14 岁。血压、B 超、胸片正常,肝功常规、肾功常规、血脂常规、离子常规、血常规,C 反应蛋白(CRP)和尿常规检查均正常。具体指标的数值需符合儿童专用的参考区间^[14]。排除标准:参考个体排除标准:根据《临床实验室检验项目参考区间的制定》中所规定的要求,排除存在贫血、上呼吸道感染、发热、甲状腺疾病、肿瘤、肝肾疾病、过敏反应、结缔组织病、免疫缺陷病和风湿性疾病等内科疾病的患者。排除严重失血、严重外伤或休克、伤口感染、应激性反应等外科疾病的患者。排除个体肥胖、近期服用药物、有过外科手术、食素、有家族遗传病史的患者。排除年龄为 0~3 d 的儿童、存在急慢性炎症及近 3 个月来最近一次实验室检查结果在上述检查项目正常参考区间外的患者。标本剔除标准为:微生物污染的样本;高度溶血、黄疸或乳糜样本,水平以性能验证为准,厂家参考区间为血红蛋白 <7.6 mmol/L,胆红素 <541 μ mol/L,三酰甘油 <18.29 mmol/L;冻融 1 次的全血标本或反复冻融 2 次以上的血清样本。经以上入选标准和排除标准剔除不合格者,最终入选 400 例出生 3 d 至 14 岁的就诊患者,其中男 217 例、女 183 例。再严格按照上述标准在 2019 年 3—4 月就诊患者中另选取 80 例用于参考区间的验证,其中男 40 例、女 40 例,年龄均为出生后 3 d 至 14 岁。

1.2 仪器与试剂 采用美国 BECKMAN-COULTER 公司的 UniCel DxI800 免疫分析系统(仪器序列号为 602423;仪器系统号为 1965899),应用四川省沃文特生物技术有限公司的降钙素原质控品及配套试剂盒(微粒子酶促化学发光法,试剂批号为 435699、配套定标液批号为 900101、效期:20200101)。按 ISO 17511 规定量值溯源至德国 BRAHMS 公司建立的第 2 代参考物质 PCT115。冻存血清统一复融,高速离

心后取上层清液进行检测,操作严格按照仪器和试剂说明书进行。

1.3 收集方法 按说明书要求采集所有入选对象空腹静脉血 3 mL,1 400 $\times$ g 离心 10 min 分离血清,待完成其他生化检测后分离收集剩余血清至 1.5 mL 尖底离心管中,按上述标本剔除标准排除溶血、乳糜、黄疸等样本,将收集到的样本编号后放在试管架上保存于一 80 $^{\circ}$ C 冰箱待测,过程中避免反复冻融,所有冷冻样本仅在检测前于室温中复融 1 次。

1.4 质量保证 严格执行室内质控程序,按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)的 EP9-A2 文件,采用四川沃文特生物技术有限公司的 PCT 质控品(水平 1 批号为 900101、水平 2 批号为 900102、水平 3 批号为 900103)进行质控。在进行检测前,对仪器进行重新定标,检测 3 个水平的质控品,确保在控。使用的仪器按照中国合格评定国家认可委员会的要求校准,性能验证合格。在同一天 8 h 内完成全部样本检测,避免日间变异。

1.5 检测原理 采用微粒子酶促化学发光法,即用已包被特异性抗体的无磁性微粒子作为固相载体与血清中的 PCT 发生免疫学反应,以碱性磷酸酶作为发光剂。

1.6 参考区间验证 检测 80 例患者血清 PCT 水平,将检测结果剔除离群值后,保证每组至少有 20 例样本,计算 R 值。 R = 测定结果在参考区间内的例数/总测定例数。如 80 例参考个体中不超过 8 例检查结果落在所验证的参考区间外(即 $R \geq 90\%$),则可基本认为该参考区间适用;如果有 9 例及以上的观测值落在参考区间外,则证明该参考区间不适用。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析,测定结果采用中位数(四分位数)描述。首先以 Dixon 方法判断离群值^[15]。之后将剔除离群值后的所有检测结果以《临床免疫学与检验》第 4 版、《全国临床检验操作规范》第 3 版为依据进行初步分为 8 组,采用两独立样本的 Wilcoxon(Mann-Whitney)秩和检验分析组间差异,检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。再将结果按性别分为两组判断差异。若存在差异则分别计算各组生物参考区间,反之则将组间结果进行合并,计算不分组的生物参考区间。之后绘制频数分布图,使用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。若检测结果为正态分布,以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算生物参考区间;若检测结果为偏态分布,以单侧 95%分位数计算生物参考区间。

2 结果

2.1 参考个体的一般实验室检测项目分析 400 例参考个体分别测定了肝功常规、肾功常规、血脂常规、离子常规、尿常规、血常规和 C 反应蛋白等项目。其中白细胞计数(WBC)与 C 反应蛋白(CRP)检测结果

见表 1。PCT 检测结果与相对应的 WBC 和 CRP 结果分别进行 Spearman 相关性分析,差异均无统计学意义($r<0.3, P>0.05$)。说明在本研究参考人群中 PCT 水平越高, WBC 与 CRP 结果也会相应升高,但是二者的升降趋势与 PCT 水平无必然联系。同时在检测结果中发现出生后 3 d 至 2 岁患儿 WBC 较 2~14 岁患儿高,而红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)与后者相比较低。符合人民卫生出版社第 5 版《临床检验基础》所描述的儿童血常规变化趋势,即 0~2 岁儿童 WBC 升高明显,2 岁后 WBC 逐渐平稳下降但始终稍高于成人。

表 1 不同人群 PCT、CRP 与 WBC 检测结果比较			
PCT(ng/mL)	<i>n</i>	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9$ /L)
0.05~0.5	307	1.30±0.92	8.95±2.06
≤0.05	93	1.27±0.84	7.68±2.32

2.2 检测系统性能评价 按照 EP9-A2 文件要求进行检测系统性能评价,结果显示,检测系统的批内精密密度、批间精密密度、重复性、回收率、线性范围、灵敏度、携带污染率等性能指标均符合临床使用要求。

2.3 离群值判断 将所有检测对象的 PCT 检测结果按年龄升序排列后,疑似最大离群值为 0.96 ng/mL,以其计算 D/R 值为 0.185,小于 1/3,故保留所有检测数据。

2.4 参考个体 PCT 水平的比较 按照年龄对纳入的参考个体进行分组,经非参数秩和检验分析,发现不同组间检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄段参考个体 PCT 检测结果以 M(Q1, Q3)表示,3 d 至 1 岁、1~<2 岁、2~<4 岁、4~<6 岁、6~<8 岁、8~<10 岁、10~<12 岁、12~≤14 岁患者均为 50 例,其 PCT 水平分别为 [0.140(0.100, 0.230) ng/mL]、[0.190(0.150, 0.375) ng/mL]、[0.175(0.140, 0.288) ng/mL]、[0.170(0.133, 0.310) ng/mL]、[0.135(0.103, 0.238) ng/mL]、[0.145(0.110, 0.260) ng/mL]、

[0.130(0.100, 0.238) ng/mL]、[0.130(0.070, 0.210) ng/mL]。同样 217 例男性与 183 例女性儿童 PCT 检测结果分别为 [0.160(0.110, 0.280) ng/mL] 和 [0.160(0.110, 0.280) ng/mL],差异无统计学意义($P=0.283$)。

2.5 正态性检验 以所有检测结果绘制频数分布图,使用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,数据呈非正态分布,见图 1。

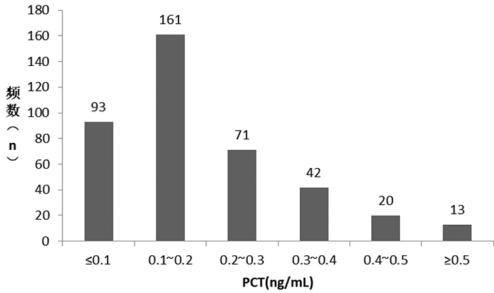


图 1 出生后 3 d 至 14 岁人群 PCT 检测数据频数分布图

2.6 建立生物参考区间 结合 400 例纳入对象 PCT 检测结果频数分布及 PCT 临床意义,以 95%分位数为上限确定生物参考区间,即以第 380 位数据为参考上限,建立本检测系统的儿童 PCT 生物参考区间为 $PCT\leq 0.46$ ng/mL。

2.7 验证生物参考区间 另选取的 80 例患者 PCT 检测结果均通过验证,即检测结果落在本研究参考区间外的个数为 0 例(R 值 $\geq 90\%$),说明本研究建立的参考区间是适用且可被转移的。

2.8 与其他文献报道结果比较 目前国内涉及儿童 PCT 参考区间建立范围仅有重庆医科大学附属儿童医院检验科研究报道的结果为 $PCT\leq 0.038$ ng/mL,即健康儿童 PCT 水平 ≤ 0.038 ng/mL,较本实验结论相比有较大的出入,其结果的统计分析同样显示 PCT 检测结果在不同年龄和性别间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在国外研究中,也有少量间接涉及未成年人 PCT 的相关研究,与本研究结果较为符合,见表 2。

表 2 其他文献报道的 PCT 参考区间

文献来源	年龄	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	检测方法
PACIFICO 等 ^[16]	0~96 h	221	0.600	时间分辨荧光免疫法
GALETTO-LACOUR 等 ^[17]	7 d 至 3 岁	20	0.740	夹心免疫荧光法
DOGAN 等 ^[18]	2 个月至 9 岁	76	0.500	免疫荧光法
KHAN 等 ^[19]	5~17 岁	50	0.390	免疫荧光法
HAHN 等 ^[20]	7~60 d	231	0.560	电化学发光法
吉颖等 ^[21]	0~16 岁	120	0.038	电化学发光法

3 讨 论

本研究严格遵守《医学实验室质量和能力认可准

则》中的要求,按照 CLSI EP28-A3c 文件,利用 400 例参考个体样本的 PCT 测定结果和统计结果,调查了

适用于出生后 3 d 至 14 岁人群的 PCT 生物参考区间,即 $PCT \leq 0.460 \text{ ng/mL}$,本结果明显高于健康成年人的参考区间。

国内大部分实验室通常认为成年人 PCT 质量浓度的正常值应为 $<0.050 \text{ ng/mL}$,与上述重庆医科大学附属儿童医院的研究结果显示的儿童生物参考区间($\leq 0.038 \text{ ng/mL}$)没有本质上的区别。也有外国学者认为成年人 PCT 水平 $\geq 0.25 \text{ ng/mL}$ 时即可确认为细菌感染,建议使用抗菌药物^[22]。这些区间上限明显低于本实验所给出的结论,但是在不考虑仪器试剂等差异的情况下,参考区间也会受到生物所固有变异性、生活地区、生活水平影响而发生改变,不可能是一个固定的范围。因此,与实验预期相符,本研究与其他研究所报道的参考区间有一定符合也有一定差异,符合国外文献的报道,但与重庆医科大学附属儿童医院建立的参考区间相比较宽,可能与不同地区儿童饮食习惯差异有关,所以建议各实验室依据不同临床需求把前来本院就诊的儿童当做特殊人群,去建立符合其生理情况的准确参考区间。同样,本研究纳入标准中采用的各年龄段血常规参考区间,也只能覆盖 95% 人群,入选的参考个体 WBC 结果即便在参考区间内,也不能确保不存在感染,所以本研究在分析参考人群血清 PCT 检测结果的同时,对其 WBC 与 CRP 结果进行了相关性分析,分析结果显示三者之间无联系,说明纳入的人群不存在会使 PCT 水平上升的细菌感染,确保了结果的准确。经大量研究确认的是,新生儿的降钙素原水平在出生后短期内会生理性增高^[23],最高值可达 21 ng/mL ,平均值为 2 ng/mL ,所以国内相关研究所纳入的对象年龄最小也有 7 个月。但是相关文献同样表明,新生儿出生后 3 d PCT 水平便会下降并维持相对固定的水平,所以本研究填补了出生后 3 d 至半年儿童降钙素原参考区间未有人涉及的空缺。其他研究的样本量较小,年龄分组过于宽泛,未满足《儿科学》第 6 版中推荐的 7 个年龄段,并且在建立好参考区间后也未进行参考区间的验证,本研究针对以上方面均做出了相应改进。

本研究也存在一定局限性:(1)儿童参考个体虽不易受吸烟、酗酒等不良嗜好的感染,但是本研究未针对儿童饮食习惯设定纳入或排除标准,对于儿童的营养状态也仅通过身高、体质量及一部分实验室检查项目间接评估。(2)本研究采用的是回顾性采样法,用于检测 PCT 的血清是做其他生化项目的剩余血清,有些样本可能会在室温或 $4 \sim 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存一段时间,根据研究表明,在 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存 12 h 的血清 PCT 质量浓度会下降 6%^[24]。(3)由于化学发光试剂昂贵,本研究经费有限,所以样本量仅有 400 例,无法再扩大样本进行验证,且男女比例也未能达到 1:1;无法再细化分组,不能调查 PCT 在胎儿期、新生儿期及婴儿期是否存在差异。(4)今后应在制定并遵守适用

于出生 3 d 内新生儿的纳入标准的前提下,进一步探究新生儿 PCT 的生物参考区间。(5)建立参考区间最重要的质量保证就是检测方法的溯源性,但 PCT 目前并不能按 ISO 17511 溯源至国际单位制(SI),德国 BEAHMS 公司建立的 PCT 溯源链,其设定未考虑到年龄、性别、地域的差异,建立适当的参考区间尚需要大量数据积累和相应分析,只有排除潜在的干扰因素才能使生物参考区间具有广泛的适应性,覆盖不同人群,满足临床需要。

针对以上不足,希望在未来有条件的时候,采用多中心、盲法的实验设计;扩大有效样本量;对不同地域进行分组;用诺尔曼 PCT 检测系统对出生 3 d 内婴儿末梢血检测,从而建立起与儿童人群免疫系统正常发育规律相符合的生物参考区间。

4 结 论

本研究成功地在更大范围上更精准地建立了出生后 3 d 至 14 岁儿童 PCT 生物参考区间。发现了儿童 PCT 水平与成人有较大差别,评估儿童感染状况时不能以成人参考区间作为依据。有助于儿童感染性疾病的诊断、辅助用药及预后观察,为完善地建立儿童实验室检查项目的参考区间进一步奠定了基础。

参考文献

- [1] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- [2] 胡尧. 降钙素原在感染性疾病诊断和监测中的应用[J]. 检验医学, 2017, 32(3): 234-239.
- [3] SCHUETZ P, BRETSCHER C, BERNASCONI L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6): 593-601.
- [4] 杨扬, 王宋平. 降钙素原的临床应用及研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(6): 471-474.
- [5] UMEFUNE G, KOGURE H, HAMADA T, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(6): 1-12.
- [6] MEISNER M. Update on procalcitonin measurements[J]. Ann Lab Med, 2014, 34(4): 263-273.
- [7] 陈锐, 祝志刚, 郑燕, 等. 血清降钙素原、C-反应蛋白及白细胞介素 6 在重症肺炎患者中的临床应用[J]. 当代医学, 2017, 23(14): 101-102.
- [8] 黄燕华, 张秀明, 王伟佳, 等. 电化学发光免疫法检测降钙素原的空白限, 检出限和功能灵敏度的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(20): 2539-2541.
- [9] 周杰, 龙莉, 周俊卿. 降钙素原检测方法以及其临床意义研究的进展[J]. 医疗装备, 2017, 30(20): 201-202.
- [10] 宋文琪, 彭晓霞, 沈颖, 等. 临床实验室儿童参考区间制定的流程与挑战[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(5): 345-351.

疾病早期体内 Treg 水平显著高于其他分期。熊去氧胆酸治疗似乎不影响患者体内 Treg 水平,仅可见应答良好患者中呈现轻微上升趋势。

参考文献

[1] WEBB G J, HIRSCHFIELD G M. Primary biliary cholangitis in 2016: High-definition PBC: biology, models and therapeutic advances[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(2): 76-78.

[2] LINDOR K D, GERSHWIN M E, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(1): 291-308.

[3] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 363-364.

[4] PARÉS A, CABALLERÍA L, RODÉS J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3): 715-720.

[5] SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25) Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.

[6] SAKAGUCHI S, ONO M, SETOGUCHI R, et al. FoxP3⁺ CD4⁺ CD25⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 8-27.

[7] LAN R Y, CHENG C, LIAN Z X, et al. Liver targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2006, 43(1): 729-737.

[8] 许茵, 杨小娟, 蒯守刚. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞检测及其临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 32(4): 592-594.

[9] CICHOSZ-LACH H, GRYWALSKA E, MICHALAK A, et al. Deviations in peripheral blood cell populations are associated with the stage of primary biliary cholangitis and presence of itching [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2018, 66(6): 443-452.

[10] 陈小君, 宋洋. UDCA 联合维生素 D 治疗原发性胆汁性肝硬化患者外周血 T 细胞亚群变化及其对疗效的影响 [J]. 实用肝病杂志, 2018, 21(1): 80-83.

[11] RONG G, ZHOU Y, XIONG Y, et al. Imbalance between T helper type 17 and T regulatory cells in patients with primary biliary cirrhosis: the serum cytokine profile and peripheral cell population [J]. Clin Exp Immunol, 2009, 156(2): 217-225.

[12] 石光英, 谢敬东. 不同阶段原发性胆汁性肝硬化患者经不同剂量熊去氧胆酸治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1447-1451.

(收稿日期: 2019-03-11 修回日期: 2019-07-21)

(上接第 2969 页)

[11] 肖林林, 杜颖, 刘维薇, 等. 医学实验室认可进程中分析前过程的流程优化与监控 [J]. 检验医学, 2018, 33(4): 343-347.

[12] 张传宝, 黄宪章, 王兰兰, 等. 我国人群多中心参考区间研究—生化检验项目分析质量保证 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(5): 301-305.

[13] 曾洁, 陈文祥, 申子瑜. 参考区间研究现状概述 [J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(6): 570-573.

[14] 杨锡强, 易著文. 儿科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 181-182.

[15] 康凤凤, 酆卫星, 王薇, 等. 全国 8 029 家医疗机构临床实验室 15 项质量指标现况分析 [J]. 中华医院管理杂志, 2018, 34(1): 59-63.

[16] PACIFICO L, OSBORN J F, NATALE F, et al. Procalcitonin in Pediatrics [J]. Adv Clin Chem, 2013, 59(1): 203-263.

[17] GALETTO-LACOUR A, ZAMORA S A, ANDREOLA B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source [J]. Arch Dis Child, 2010, 95(12): 968-973.

[18] DOGAN, HACER, YILDIZ, et al. Sulfonated carbon black-based composite membranes for fuel cell; applica-

tions [J]. Bull Mater Sci, 2013, 36(4): 563-573.

[19] KHAN A N, SAWAN A, LIKOUREZOS A, et al. The usefulness of procalcitonin in the diagnosis of appendicitis in children: a pilot study [J]. Emerg Med Int, 2012, 20(12): 317504.

[20] HAHN W H, BAE C W. Reference intervals of serum cystatin C/creatinine ratio of 30 postnatal days in neonates [J]. Pedia Nephrol, 2014, 29(2): 311.

[21] 吉颖, 周星, 姜丽, 等. 重庆地区儿童降钙素原生物参考区间的建立 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 1935-1936.

[22] SAGER R, KUTZ A, MUELLER B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 15.

[23] VIJAYAN A L, VANIMAYA, RAVINDRAN S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy [J]. J Intensive Care, 2017, 5(1): 51.

[24] AZIZI R, MARZIYE H, BARAT I, et al. Procalcitonin in diagnosing the diabetic foot infection [J]. Iran J Clin Infect Dis, 2017, 6(2): 71-73.

(收稿日期: 2019-03-18 修回日期: 2019-06-12)